

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

Risperdal, comprimé pelliculé sécable, orodispersible et solution buvable

(avril 2005)

INTRODUCTION

Le 2 mai 1995, les spécialités Risperdal® 1, 2, 3 et 4 mg comprimés pelliculés sécables, le 28 août 1997, la spécialité Risperdal® 1 mg/ml solution buvable, le 2 décembre 1998, la spécialité Risperdal® 0,5 comprimé pelliculé, et le 10 mars 2004, les spécialités Risperdal® 0,5, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles des laboratoires JANSSEN-CILAG ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques. Le principe actif de ce médicament est la rispéridone, antipsychotique neuroleptique administré par voie orale

Le 5 août 2003, une extension d'indication a été octroyée aux spécialités Risperdal® 0,5 et 1 mg comprimés pelliculés et 1 mg/ml solution buvable chez les enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels qu'agressivité, agitation, impulsivité, automutilation), en monothérapie. Cette indication a été octroyée le 10 mars 2004 pour les spécialités Risperdal® 0,5, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles lors de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Le 23 décembre 2004, une nouvelle extension d'indication a été octroyée aux spécialités Risperdal® 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg comprimés pelliculés et 1 mg/ml solution buvable et le 17 février 2005, aux spécialités Risperdal® 0,5, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie. Cette extension d'indication fait l'objet de ce rapport.

Les posologies recommandées pour la rispéridone varient (1 ou 2 prises par jour) selon les indications du traitement.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial de la rispéridone.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication sans modification de la posologie (en termes de dose ou de durée de traitement) ni de la population à traiter (en termes d'âge), aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial de la rispéridone.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Chez l'adulte, la pharmacocinétique de la rispéridone est connue. Pour caractériser la pharmacocinétique de la rispéridone dans la population ciblée, c'est-à-dire chez l'enfant, des données provenant de 2 études (RIS-BEL-21 et 22) et d'une approche par cinétique de population ont été fournies par la firme.

L'étude RIS-BEL-21 a été réalisée chez 6 enfants autistes âgés de 4 à 8 ans. Deux doses uniques de 0,015 mg/kg et 0,030 mg/kg de rispéridone en solution buvable ont été administrées. Le profil cinétique a semblé comparable à celui observé chez l'adulte avec une tendance à une élimination plus rapide.

Dans l'étude RIS-BEL-22 menée chez 4 enfants (âgés de 4 à 14 ans) des doses flexibles de rispéridone ont été administrées pendant 4 semaines. Les concentrations plasmatiques résiduelles mesurées 15 à 17 heures après la dernière dose semblent légèrement plus basses que les valeurs attendues.

L'étude de cinétique de population a porté sur 568 patients de tout âge, dont 6 enfants autistes, ce qui est insuffisant pour permettre toute interprétation dans ce sous-groupe.

4. DONNEES CLINIQUES

La firme a déposé 2 études d'efficacité et de tolérance (étude RIS-USA-150 phase I, II et III, et étude RIS-CAN-23) menées chez des enfants ayant des troubles autistiques, ainsi que 4 études de tolérance (RIS-BEL-24, RIS-CAN-19, RIS-NED-9, RIS-USA-93) menées chez des enfants ayant d'autres troubles psychiatriques.

4.1. Recherche de dose

Aucune étude de recherche de dose n'a été réalisée pour cette demande d'extension d'indication.

4.2. Efficacité

- *Etudes à court terme (8 semaines)*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement symptomatique de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent a été évaluée lors de 2 études cliniques de 8 semaines (RIS-USA-150 phase I et RIS-CAN-23), randomisées, en double insu, contrôlées versus placebo réalisées chez des patients présentant des troubles autistiques définis selon les critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4ème édition).

Le critère primaire d'efficacité était la différence du score de la sous-échelle « irritabilité » de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist (ABC) entre les groupes rispéridone et placebo, après 2, 4, 6 et 8 semaines de traitement et (uniquement pour l'étude RIS-USA-150 phase I) du score final de la Clinical Global Impression-Change (CGI-C).

Les doses prévues dans les deux études (0,5 à 3,5 mg dans l'étude RIS-USA-150 phase I et de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour dans l'étude RIS-CAN-23) ont été adaptées en fonction de la réponse clinique. Les doses médianes de rispéridone étaient de 2 mg/jour dans l'étude RIS-USA-150 phase I et de 1,2 mg/jour dans l'étude RIS-CAN-23.

Le nombre de patients de 5 à 11 ans inclus (95 patients dans l'étude RIS-USA-150 phase 1 et 79 dans l'étude RIS-CAN-23) a été jugé suffisant. Par contre, pour les patients de plus de 12 ans, seuls 6 patients ont été inclus dans l'étude RIS-USA-150 et aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 5 ans.

La rispéridone est efficace sur le critère primaire d'efficacité (sous-échelle « irritabilité »), ainsi que sur toutes les sous-échelles de l'ABC, et particulièrement sur celle évaluant l'hyperactivité. Ces résultats ont été confirmés par les scores de la CGI-C dans l'étude RIS-USA-150 phase I. La différence de patients répondeurs observée entre la rispéridone et le placebo a été d'environ 58% (dans l'étude RIS-USA-150 phase I) et 33% (dans l'étude RIS-CAN-23) sur le critère irritabilité de l'échelle ABC et sur la CGI. Toutes ces différences étaient statistiquement significatives en faveur de la rispéridone.

- *Etude à plus long terme*

L'étude du maintien de l'efficacité de la rispéridone parmi les patients ayant répondu à la phase I en double-insu de l'étude RIS-USA-150 a été réalisée en double-insu sur 8 semaines (RIS-USA-150, phase III). Cette phase a été précédée par une phase en ouvert d'une durée de 4 mois (RIS-USA-150, phase II). En tenant compte des sorties d'essai (27 sur les 63 patients inclus dans cette étude), le maintien de l'efficacité n'a pas été démontré.

4.3. Sécurité

Les données de sécurité portent sur 6 études randomisées en double-insu versus placebo conduites sur une durée de 4 à 6 semaines : RIS-USA-150, RIS-CAN-23, RIS-BEL-24, RIS-CAN-19, RIS-NED-9, RIS-USA-93. Globalement, des effets indésirables sont survenus chez 92,3% des patients traités par rispéridone (n = 222) versus 72,2% chez les patients traités par placebo (n = 237).

Certains effets indésirables sont à souligner :

- Une somnolence a été observée respectivement dans l'étude RIS-USA-150 (phase I) chez 63% des patients traités par rispéridone et 30,8% des patients sous placebo et dans l'étude RIS-CAN-23, chez 72% des patients traités par rispéridone et 7,7% des patients sous placebo. Dans l'étude RIS-USA-150, le nombre médian de jours de somnolence était de 18 jours dans le bras rispéridone contre 5 jours dans le bras placebo.
- Une prise de poids, 3 à 4 fois plus importante dans le bras rispéridone que dans le bras placebo dans les études RIS-USA-150, phase I (2,7 kg dans le bras rispéridone versus 0,7 kg dans le bras placebo) et RIS-CAN-23 (2,7 kg dans le bras rispéridone versus 1 kg dans le bras placebo).
- Des troubles endocriniens (hyperprolactinémie, gynécomastie) ont été observés chez 6,3% des patients traités par rispéridone versus 1,3% sous placebo.
- Une tachycardie a été observée dans l'étude RIS-USA-150 (phase I) chez 8,2% des patients traités par rispéridone et dans l'étude RIS-CAN-23, chez 12,5% des patients traités par rispéridone. Aucun cas n'a été observé dans le groupe placebo pour les 2 études.

Dans le cas d'une prise unique journalière, il est donc recommandé de prendre la rispéridone le soir en raison du risque d'apparition de somnolence.

Les différents effets indésirables (effet sédatif, prise de poids, effets endocriniens et effets cardiaques, en particulier sur la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle QT) ainsi que les troubles du métabolisme (tels qu'hyperglycémie ou diabète) observés chez l'adulte sont à surveiller régulièrement chez l'enfant (rapports semestriels de tolérance).

En conclusion, à partir des données disponibles, le profil de sécurité de la rispéridone chez l'enfant semble comparable à celui observé chez l'adulte.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'efficacité de la rispéridone a été démontrée sur les troubles du comportement observés dans les syndromes autistiques à partir de 2 études court terme bien construites chez l'enfant de 5 à 11 ans. Cependant, le maintien de l'efficacité n'a pas été formellement démontré au-delà de 8 semaines.

L'efficacité de la rispéridone n'a pas été démontrée dans le traitement de l'autisme de l'enfant et de l'adolescent.

Les données de sécurité de la rispéridone disponibles ne remettent pas en question son profil de sécurité d'emploi chez l'enfant.

Par ailleurs, il est à noter que l'évolution des fonctions cognitives sous traitement n'a pas été étudiée chez les enfants autistes, que le nombre d'enfants de plus de 12 ans (6 patients) est faible et qu'il n'y a aucune donnée chez les enfants de moins de 5 ans.

Au total, le rapport bénéfice/risque de la rispéridone a été jugé favorable dans le traitement des troubles du comportement observés au cours des syndromes autistiques, chez les enfants de 5 à 11 ans. Si une administration prolongée (supérieure à 2 mois) est nécessaire, le rapport bénéfice/risque devra être régulièrement réévalué.

CONCLUSION

Une indication a été octroyée à Risperdal® chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

Le laboratoire Janssen-Cilag SA s'est engagé à fournir les résultats cinétiques de l'étude RIS-USA-150 dès qu'ils seront disponibles ainsi qu'un rapport semestriel de tolérance chez l'enfant (pour toutes

les indications pédiatriques) puisque que certains effets indésirables, dont les dyskinésies tardives, restent à surveiller.

ANNEXE

Définition du trouble autistique selon les critères du DSM-IV

Il s'agit d'un trouble envahissant du développement des plus sévères, qui se caractérise par trois grands types de symptômes : une altération qualitative des interactions sociales, une altération de la communication, des comportements stéréotypés, répétitifs. En sus de cette triade syndromique caractéristique, d'autres symptômes ou comportements peuvent être associés à des degrés divers et influencent notablement le pronostic global du trouble autistique (manifestations d'hétéro ou auto agressivité, les automutilations, l'hyperactivité et les déficits d'attention..)

Echelle ABC (Aberrant Behaviour Checklist)

Elle est composée de 58 items pouvant avoir un score de 0 (pas de trouble) à 3 (trouble sévère) et répartis en 5 sous-échelles : irritabilité, léthargie et retrait social, stéréotypies, hyperactivité/non-observance et discours inadapté.

Echelle CGI-C (Clinical Global Impression-Change)

Elle est utilisée pour évaluer la magnitude de l'amélioration globale des troubles (du score 1 : très forte amélioration, à 7 : très forte dégradation).

ABC répondeur

Diminution supérieure ou égale à 50% du score d'au moins 2 des 5 sous-échelles de l'ABC sans augmentation de plus de 10% de l'une d'entre elles

ABC/CGI-C répondeur

Diminution supérieure ou égale à 25% du score « irritabilité » et score de 1 ou 2 sur l'échelle CGI-C.